

Study of Mixtures of Optical Antipodes

V. Substituted Mandelic Acids

[Etude des mélanges d'antipodes optiques.

Acides mandéliques substitutes,]

A. Collet, J. Jacques

NOTICE: BECAUSE OF COPYRIGHT RESTRICTION THIS TRANSLATION IS FOR THE INTERNAL USE OF PTO PERSONNEL AND ANY REFERENCE TO THIS PAPER MUST BE TO THE ORIGINAL FOREIGN SOURCE.

UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

Washington, D.C.

March 2003

Translated by: Schreiber Translations, Inc.

Translated Title : Study of Mixtures of Optical Antipodes
V. Substituted Mandelic Acids

Foreign Title : Etude des mélanges d'antipodes optiques.
Acides mandéliques substitués

Authors : A. Collet, J. Jacques

Author Affiliation : Laboratory of Organic Chemistry of
Hormones, College of France

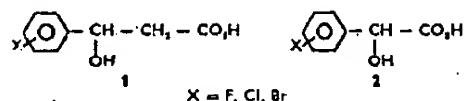
Source : Bulletin de la Societe Chimique de
France 1973 No. 12, pp. 3330-3334

Study of Mixtures of Optical Antipodes

V. Substituted Mandelic Acids

One prepares and divides all of the halogen derivatives (F, Cl, Br) on the aromatic ring of mandelic acid. The absolute configuration S (+) of all these acids is shown by means of chemical relationships, diagrams of co-crystallization and circular dichroism. One will recognize in this series one case of spontaneous double decomposition. The thermodynamic properties (enthalpies and entropies of fusion) of racemic and antipodal species are discussed. These data are compared with those obtained previously in the series of phenyl hydrarylic acids.

We have shown in a preceding paper (1) that the substituted phenyl hydracrylic acids 1 constituted a series that is favorable to spontaneous double decomposition. In the same perspective we will present here a study of corresponding mandelic acids 2, substituted by fluorine, chlorine and bromine.



1. Preparations, double decompositions and absolute configurations of halogen mandelic acids.

¹ Numbers in the margin indicate pagination in the foreign text.

The production, by a traditional method, of halogen mandelic acids through the intermediary of the corresponding cyanohydrins presents no difficulty.

The double decomposition of these acids was carried out by means of the (-) ephedrine: the least soluble salt is generally that of the levogyrous acid, except in the cases of m-chlorinated and m-brominated acids. The progression of double decompositions, as well as the optical purity of the active substances obtained were controlled by differential micro-calorimetry (2,3).

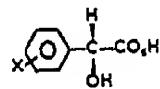
The absolute configuration R (-) of some of the halogenated acids was indicated by Korver (4) based on the NMR spectra of methyl esters in (+) α - (naphthyl-1) ethylamine. We shall confirm this attribution by a chemical relationship. The dehalogenations of acids o-, m- and p-chlorinated principles by palladium and hydrazine (5) leads indeed to mandelic acid of the same sign, hence the absolute configuration R(-) or S(+) of the chlorinated acids.



The comparison of the circular dichroism spectra of other acids and of those whose absolute configuration has just been determined allows one to conclude that all of the fluorinated, chlorinated and brominated acids have the configuration S(+).

We have brought together in Table 1 the data that pertain to the circular dichroism spectra, in methanol, of the acids R(-) o-Cl, o-Br and m-Br, and which complements the results of Korver (4) that pertain to the other acids of the series. Definitively, the acids R(-) all have a negative Cotton effect in the region 218-230 nm, with intensity varying from $\Delta\epsilon=-7.1$ for o-fluorinated form (4) at -20.5 for the o-chlorinated acid. The influence of the substitution on the sign of the band $1L_H$ is the following: the non-substituted acid and its meta-haloginated derivatives have a positive Cotton effect between 250 and 280 nm, while the ortho and para halogenated compounds have a negative Cotton effect. Similar results were obtained in the series of phenyl hydrylic acids (1). The relations between the sign of the band $1L_H$ and the position of the halogen in the two series are summarized in Table II.

TABLE 1
Circular Dichroism of Mandelic Acids R(-)
(in methanol)



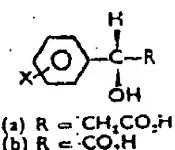
X	Cotton Effect, low wavelength		Cotton Effect $1L_H$	
	λ (nm)	$\Delta\epsilon$	λ (nm)	$\Delta\epsilon$

X	Effet Cotton basse longueur d'onde		Effet Cotton $1L_H$	
	λ (nm)	$\Delta\epsilon$	λ (nm)	$\Delta\epsilon$
<i>o</i> -Cl	226	— 20,5	227	— 0,040
			270	— 0,040
			263	— 0,046
			257,5	— 0,034
<i>o</i> -Br	229	— 14,6	276,5	— 0,046
			269	— 0,062
			262	— 0,065
<i>m</i> -Br	226	— 11,3	275	+ 0,167
			268	+ 0,173
			262	+ 0,103

TABLE II

Circular Dichroism (in methanol) of the Acids S(-)

Phenyl Hydracrylic (a) and R(-) Mandelic (b)



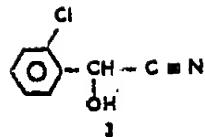
X	H	<i>o</i> -F, Cl, Br	<i>m</i> -F, Cl, Br	<i>p</i> -F, Cl, Br
Signe de l'effet Cotton $1L_H$...	+	-	+	-

Sign of the Cotton Effect $1L_H$

II. Discussion

The physical constants of the substituted mandelic acids are presented in Table III; nine of these compounds are true racemics. The distribution of the enthalpies and entropies of fusion in active and racemic substances shows slightly more elevated constants on average for the racemates than for the enantiomers; the free enthalpies of formation of the racemates (ΔG), calculated according to (6), are not in general very high (-02. to -1 Kcal/mole). The mandelic acids therefore have a structure that is favorable to heterochiral crystallization, without the energy gain contributed by the formation of the racemates being very great. Without being able to give an explanation for it, we will note the very great frequency of polymorphism among these racemates (6 cases out of 9) while a single pure enantiomer out of 10 is polymorphic.

The acid *o*-chloromandelic is the only compound of the series that yields a stable conglomerate. The corresponding cyanohydrins 3 double decomposes just as spontaneously (see the experimental part).



The acid α -bromomandelic is a true racemic of very low stability, which has a free enthalpy of formation ΔG in the vicinity of 0 and an enthalpy of formation ΔH positive (~ 0.4 kcal/mole), which means that the reaction D solid L solid yields DL solid is endothermic.

The infrared spectra of the α -chlorinated and α -brominated crystallized active acids are almost identical and suggests the isomorphism of these two compounds.

The latter has been verified by the establishment of phase diagrams of the mixtures between active species of the same sign and between those of the opposite sign: while the latter yield a eutectic, the compounds with the same configuration furnish a solid solution (fig. 1).

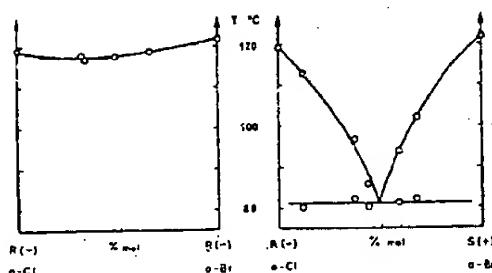
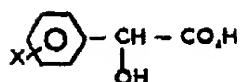


Fig. 1. Fusion diagrams of binary mixtures of α -bromo and α -chloromandelic active acids, with the same configuration (solid

solution) and opposite configurations (eutectic).

It is quite surprising to find that this isomorphism is not revealed in the same behavior of the racemic mixtures during crystallization, since the brominated derivative yields a racemate, of low stability, it is true. This fact should not be given without recalling an observation made regarding the dihalogenated-1,2 acenaphthenes: in this case the dichlorinated derivative also yields a conglomerate while the dibrominated derivative is a true racemic (7). In apparent contradiction with the preceding discussion, the o-fluorinated acid yields the most stable racemate of the series. The hydrogen bond that exists in mandelic acids between the hydroxyl and the carbonyl (4,8) promotes the A conformation, while with fluorine in ortho a hydroxyl-fluorine bond would yield a preponderance of the B conformation.

TABLE III
Physical Constants of Acids



X	F ant	F rac	ΔH_A	ΔH_N	ΔS_A	ΔS_N	Nature du racémique (a)	Méthode de détermination (b)	$[\alpha]_{35}^{3578}$ (c)	$[\text{M}]_{35}^{3578}$ (c)	ΔG (d)
	°C		Kcal/mole		cal. mol ⁻¹ deg ⁻¹						
H	133	119 (P)	6,3	6,1	15,5	15,6	RV	DT	163	246	-0,3
<i>o</i> -F	90	117 (P)	5,0	7,2	18,8	18,5	RV	DT	145,5	267	-1,0
<i>m</i> -F	121	92 (P)	5,8	5,9	14,7	15,9	RV	DT, IR	129	219	-0,2
<i>p</i> -F	139	130	7,3	7,0	17,1	17,4	RV	DT	140	236	-0,2
<i>o</i> -Cl	119,5	85,5	5,9	4,8	16,0	13,4	C	S, DT	160,4	307	-
<i>m</i> -Cl	107	115 (P)	6,0	6,5	15,8	16,8	RV	DT	122	227,5	-0,7
<i>p</i> -Cl	121	121 (P)	6,5	6,5	14,0	16,5	RV	DT	133	252	-0,6
<i>o</i> -Br	132	89	6,0	4,9	16,2	13,5	RV	IR	143	330	0
<i>m</i> -Br	105 (P)	121 (P)	5,9	7,2	15,6	18,0	RV	IR	100	211	-0,8
<i>p</i> -Br	131,5	119	5,7	5,7	14,1	14,6	RV	IR	115	246	-0,4

(a) C, conglomerant; RV, racémique vrai.

(b) Les méthodes de diagnostic de la nature des racémiques ont été décrites en détail (9).

(c) Mesurés dans l'acétone.

(d) Enthalpie libre de formation du racémique vrai à partir des énantiomères cristallisés (6).

(P) Existence d'autres formes cristallines. Les valeurs indiquées correspondent aux formes les plus stables.

X; F antiomer; F racemic, °C; ΔH_A , ΔH_N ; Kcal/mole; ΔS_A , ΔS_N , cal.

mol⁻¹ degree⁻¹; Nature of the racemic (a); Method of determination

(b); $[\alpha]_{35}^{3578}$ (c); $[\text{M}]_{35}^{3578}$ (c); ΔG (d); Kcal/mole

Key: (a) C, conglomerate; RV, true racemic

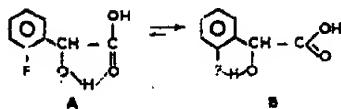
(b) the diagnostic methods of the nature of racemics have been described in detail (9)

(c) measured in acetone

(d) free enthalpies of formation of the true racemic from crystallized enantiomers (6).

(P) existence of other crystalline forms. The indicated

values correspond to the most stable forms.



This conformation difference can explain, in the circular dichroism spectrum, the increase of intensity of the band $1L_B$ of the α -fluorinated acid with respect of the α -chlorinated and α -brominated acids and the relatively weak intensity of the short wavelength band; for the chlorinated and brominated derivatives the relative strengths are indeed in the order $\alpha > \beta > \gamma$, while for the fluorinated acids one will find $\beta > \gamma > \alpha$ (4). This conformational difference that sets aside the α -fluorinated derivative, perhaps can also explain its particular crystalline structure.

III. Conclusion

There exists a quite clear difference between the series of halogenated mandelic acids and the preceding one that was already studied, of phenyl hydro acrylic acids (1). In the latter, the appearance of many spontaneous double decompositions seems linked to a high stability of the homochiral crystalline structures. In the present case the α -chloromandelic acid, the only conglomerate of the series, would not seem more stable than the double decomposed acids whose mixture yields a true racemic. For the time being one can only witness this finding.

In the same perspective as the thermodynamic study, the

determination by X-rays of crystalline structures of these compounds, active and racemic, should introduce other indications which pertain to the structural relationships that can exist in these series. Such a study is currently under way.

Experimental Part

The enthalpies, entropies and temperatures of fusion were determined with a Perkin Elmer DSC 1 micro-calorimeter. The circular dichroism was recorded on the Roussel-Jouan Dichrograph II. The rotatory powers, in solutions in acetone, were measured on a Perkin-Elmer 141 polarimeter. The infrared and NMR spectra of the studied compounds were recorded in an are in agreement with the expected structures. The analysis were carried out by the Central Microanalysis Office of CNRS. All the compounds for which the word "analysis" is indicated, followed by an explicit molecular formula, furnished analytical results that correspond to the formula at $\pm 0.2\%$ at most.

Preparation of the mandelic acids

The racemic halogenated mandelic acids were prepared according to the standard operating mode as follows, applied to the case of m-bromo mandelic acid. They crystallized them in benzene or toluene. Their physical constants were summarized in Table III. The melting points are in agreement with the literature (10, 11, 12, 13).

Mandelic m-bromo acid

A mixture of 7.5 g of m-bromo benzaldehyde and 5.3 g of

potassium cyanide in 20 cm³ of ether was cooled in a salt and ice bath. We added slowly and with vigorous stirring 20 cm³ of sulfuric acid of at 10% strength, in such a way that the temperature never exceeded 15°. Fifteen minutes after the end of the addition, we added some water and extracted in ether, washed in water, dried and removed the solvent: yield was 9.6 g of oil consisting of raw cyano-hydrin.

We added to this oil 25 cm³ of hydrochloric acid 12N and left it for 15 hours at room temperature. The mixture was then taken with 50 cm³ of water. We removed the excess aldehyde by distilling an equivalent volume and extracted the residue in ether: yield was 9.2 g of raw acid. We re-crystallized it in 20 cm³ of benzene, 7.2 g, F=112 and 120°. References F=115.5-116.6° (11).

Spontaneous double decomposition of α -(o-chlorophenyl) -

α -hydroxy acetonitrile

This cyano-hydrin obtained intermediately in the preparation of o-chloromandelic acid was crystallized: F=47° [references: F=47° (14)]. The crystals of a few mg obtained from a mixture of ether/pentane at 0° have a rotatory power going up to $[\alpha]_{25/578} = +14^\circ$ (acetone).

α -(o-bromophenyl)- α -hydroxy acetonitrile.

This cyano-hydrin, obtained in crystallized form, was not

described. $F=66^\circ$ (ether/hexane). Analysis C_8H_8BrNO .

Double decomposition of mandelic acids
We used ethanol at 95° for the crystallization of the majority of the dia-stereoisomer salts. The optical purity of the enantiomers obtained was monitored by differential micro-calorimetry.

α -fluoro mandelic acid (-)

4 g of α -fluoro mandelic acid (\pm) ($F=118^\circ$) and 3.8 g of (-) ephedrine in 10 cm^3 of ethanol yield, after 12 hours, 3.65 g of re-crystallized salts in 15 cm^3 of ethanol. We next gathered 3 g of salt that we decomposed by diluted hydrogen chloride: the resulting acid (1.1 g), $[\alpha]_{25/378} = -140^\circ$ (acetone, $c=1$) is optically pure after re-crystallization in benzene or chloroform: $F=90^\circ$, $[\alpha]_{578} = -145^\circ$ (acetone, $c=1.2$).

m -fluoromandelic acids (+) and (-).

From 4 grams of acid (\pm) of m -fluoromandelic ($F=97^\circ$) and 3.8 grams of (-) ephedrine and 25 cm^3 of ethanol one obtains by scraping, and after 1 hour at 0° 2.45 g of salt A. This salt, re-crystallized in 10 cm^3 of ether (yield = 1.3 g) and decomposed by diluted hydrogen chloride yields 0.58 g of acid $[\alpha]_{25/578} = -122^\circ$ (acetone, $c=1.3$). By re-crystallization in benzene one gets 0.3 g of levorotatory acid that is optically pure, $F=121^\circ$, $[\alpha]_{25/578} = -129^\circ$ (acetone, $c=1$).

One evaporates until dry the mother liquors of A and retakes them with 15 cm³ of a mixture of CCl₄/CHCl₃; after 36 hours one dries 2.7g of crystals B whose decomposition yields a slightly dextrogyrous acid. The mother liquors of B are evaporated until dry and decomposed by hydrogen chloride: One gets 1.9 g of acid $[\alpha] 25/578 = +89^\circ$ (acetone, c=1.5). Two re-crystallizations, out of 50, then 20 cm³ of benzene yields 0.45 g of optically pure acid, F-121° $[\alpha] 25/578 = +129^\circ$ (acetone, c=1.8).

p-fluoromandelic acids (+) and (-).

From 2 g of acid (\pm) p-fluoromandelic (F=130°) and 1.9 g of (-) ephedrine and 10 cm³ of ethanol one gets 1.4 g of salt A; a re-crystallization of the salt in a minimum amount of ethanol and decomposition by hydrogen chloride yields 0.45 g of the levoglycros acid, $[\alpha] 25/578 = -129^\circ$ (acetone, c=1). The acid (-) is obtained optically pure by re-crystallization in 100 cm³ of toluene: 0.32 g, F=153° $[\alpha] 25/578 = -140^\circ$ (acetone, c=1).

The mother liquors of A are evaporated until dry and decomposed in the dextrogyrous acid, 0.8 g, $[\alpha] 25/578 = +94^\circ$ (acetone). By re-crystallization in ether-hexane, then toluene, one obtains the acid (+) optically pure, F+153° $[\alpha] 25/578 = +140^\circ$ (acetone, c=1).

o-chloromandelic acids (+) and (-).

4 g of acid (\pm) o-chloromandelic and 3.4 g of (-) ephedrine in 10 cm³ of ethanol yield after two hours, 2.4 g of salt A. The latter salt is decomposed into 1.1 g of acid $[\alpha] 25/578 = -120^\circ$ (acetone, c=1). Two re-crystallizations in 20 and 30 cm³ of benzene yield 0.66 g of the level gyrous optically pure acid, $F=119.5^\circ$ $[\alpha] 25/578 = -160^\circ$ (acetone, c=0.6).

The mother liquors of A are evaporated until dry and decomposed in 2.1 g of the dextrogyrous acid, $[\alpha] 25/578 = +57^\circ$ (acetone). Three re-crystallizations in benzene yield 0.53 g of optically pure acid, $F=119^\circ$, $[\alpha] 4/578 = +159^\circ$ (acetone, c=0.4).

References: $F=116-118^\circ$ (13).

m-chloromandelic acid (+).

3.73 g of acid (\pm) m-chloromandelic ($F=115^\circ$) and 3.24 g of (-) ephedrine in 20 cm³ of ethanol yield, at -20° , 2 g of crystallized salt. The latter is re-crystallized in 5 cm³ of ethanol (yield = 1.45 g) then decomposed by hydrogen chloride in 0.82 g of the dextrogyrous acid $[\alpha] 25/578 = +11^\circ$ (acetone, c=0.7). Re-crystallization and 15 cm³ of benzene, yield = 0.55 g, $F=107^\circ$, $[\alpha] 25/578 = +122^\circ$ (acetone, c=0.9), optically pure.

p-chloromandelic acid (-).

4 g of acid (\pm) p-chloromandelic ($F=121^\circ$) and 3.4 g of (-) ephedrine in 10 cm³ of ethanol yield after one night 5 g of salt.

The latter is re-crystallized two times in 15 cm³ of ethanol (yield = 2.2 g), then decomposed into the acid $[\alpha]_{25/578} = -132^\circ$ (acetone, c=0.7). Re-crystallizations in benzene of chloroform, F=121° $[\alpha]_{25/578} = -136^\circ$ (acetone, c=0.7), optically pure. o-bromomandelic acids (+) and (-).

4.6 g of acid (±) of o-bromomandelic (F=89°) and 3.25 g of (-) ephedrine in 25 cm³ of benzene yield 2.1 g of crystals A, which one decomposes directly in 1.2 g of acid $[\alpha]_{25/578} = -127.5^\circ$ (acetone, c=1); the optically pure levogyrous acid is obtained by re-crystallizations in 80 cm³ of benzene: 0.55 g, F=122°, $[\alpha]_{25/578} = -143^\circ$ (acetone, c=1.1).

After evaporation until dry the mother liquors of A are decomposed in 2.7 g of acid $[\alpha]_{25/578} = +48^\circ$ (acetone); three re-crystallizations in benzene (25, 50 and 50 cm³) allow one to obtain 0.75 g of the dextrogyrous acid, F=122° $[\alpha]_{25/578} = +141^\circ$ (acetone, c=1). References: F=121-123° (13).

m-bromomandelic acid (+).

2.31 g of acid (±) of m-bromomandelic (F=121°) and 1.62 g of (-) ephedrine in 5 cm³ of ethanol furnish 1.4 g of salt. The latter is re-crystallized in 4 cm³ of ethanol (yield = 0.65 g) and decomposed by hydrogen chloride in 0.34 g of the dextrogyrous acid, $[\alpha]_{25/578} = +94^\circ$. Re-crystallization in 10 cm³ of

benzene, 0.26 g, $F=105^\circ$, $[\alpha] 25/578 = +99^\circ$ (acetone, $c=0.5$), which is optically pure.

p-bromomandelic acid (-).

From 2 g of acid (\pm) of p-bromomandelic ($F=119^\circ$) and 1.4 g of (-) ephedrine in 5 cm^3 of ethanol one obtains 2.25 g of salt, which one re-crystallizes in 10 cm^3 of ethanol, yield = 1 g. This salt is decomposed, the resulting levogyrous acid (0.5 g) re-crystallized in 7 cm^3 of chloroform, 0.17 g, $F=131^\circ$ $[\alpha] 25/578 = -115^\circ$ (acetone, $c=0.6$), near optical purity.

Dechlorination of the active acids o, m, p-chloromandelic o-chloromandelic acid (-).

150 mg of o-chloromandelic optically pure acid, (-), $F=119.5^\circ$, $[\alpha] 25/578 = -160^\circ$ (acetone) are mixed with 60 mg of Palladium at 5% strength over charcoal, 1.2 cm^3 of hydrazine hydrate and 6 cm^3 of ethanol. One carries out 5 minutes of reflux, separates the catalysts and removes the alcohol. The residue is acidified and extracted in ether: yield of 53 mg of levogyrous mandelic acid, $F=130^\circ$, $[\alpha] 25/578 = +152^\circ$ (acetone, $c=0.6$), optically and chemically pure after re-crystallization in benzene: $F=133^\circ$, $[\alpha] 25/578 = -163^\circ$, (acetone, $c=0.5$).

m-chloromandelic acid (+).

In the same way, 150 mg of acid (+) of m-chloromandelic optically pure, $F=107^\circ$, $[\alpha] 25/578 = +122^\circ$ yield 61 mg of

dextrogyrous mandelic acid, $F=130^\circ$, $[\alpha]_{25/578} = 152^\circ$ (acetone, $c=0.6$), re-crystallized to the acid $F=133^\circ$ $[\alpha]_{25/578} = +159$ (acetone, $c=0.6$).

p-chloromandelic acid (-).

150 mg of p-chloromandelic optically pure acid (-), $[F=121^\circ$, $[\alpha]_{25/578} = -136^\circ$ (acetone, $c=0.7$) yield by the same treatment 62 mg of levogyrous mandelic acid, $F=131^\circ$, $[\alpha]_{25/578} = -147^\circ$, re-crystallized in acid, $F=132.5^\circ$ $[\alpha]_{25/578} = -158^\circ$.

References

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

j1017 U.S. PTO
09/034926
04/16/01



In re application of

Peter PÖCHLAUER et al.

Serial No. NEW

Attn: Application Branch

Filed April 16, 2001

Attorney Docket No. 2001_0331A

PROCESS FOR THE PREPARATION OF
OPTICALLY AND CHEMICALLY HIGHLY
PURE (R) - or (S)- α -HYDROXYCARBOXYLIC ACIDS

THE COMMISSIONER IS AUTHORIZED
TO CHARGE ANY DEFICIENCY IN THE
FEE FOR THIS PAPER TO DEPOSIT
ACCOUNT NO. 23-0975.

CLAIM OF PRIORITY UNDER 35 USC 119

Assistant Commissioner for Patents,
Washington, DC 20231

Sir:

Applicants in the above-entitled application hereby claim the date of priority under the International Convention of Austrian Patent Application No. A 670/2000, filed April 17, 2000, as acknowledged in the Declaration of this application.

A certified copy of said Austrian Patent Application is submitted herewith.

Respectfully submitted,

Peter PÖCHLAUER et al.

By Matthew Jacob
Matthew Jacob
Registration No. 25,154
Attorney for Applicants

MJ/kjf
Washington, D.C. 20006-1021
Telephone (202) 721-8200
Facsimile (202) 721-8250
April 16, 2001



ÖSTERREICHISCHES PATENTAMT
A-1014 WIEN, KOHLMARKT 8 – 10

J1017 U.S. PRO
09/834926
04/16/01

Aktenzeichen **A 670/2000**

Gebührenfrei
gem. § 14, TP 1. Abs. 3
C-5. Ges. 1957 idgF.

Das Österreichische Patentamt bestätigt, dass

**die Firma DSM Fine Chemicals Austria GmbH
in A-4021 Linz, St. Peter-Straße 25
(Oberösterreich),**

am **17. April 2000** eine Patentanmeldung betreffend

**"Verfahren zur Herstellung von optisch und chemisch hochreinen
(R)- oder (S)- α -Hydroxycarbonsäuren",**

überreicht hat und dass die beigehaltete Beschreibung mit der ursprünglichen, zugleich mit dieser Patentanmeldung überreichten Beschreibung übereinstimmt.

Österreichisches Patentamt
Wien, am 25. Jänner 2001



HRNCIR
Fachoberinspektor



ÖSTERREICHISCHES PATENTAMT
Verwaltungsstellen-Direktion

340- 824.71 e

Kanzleigebühr bezahlt.

Baldauf

AT PATENTSCHRIFT

⑪ Nr.

⑦3 Patentinhaber: DSM Fine Chemicals Austria GmbH

⑤4 Gegenstand: Verfahren zur herstellung von optisch und chemisch hochreinen (R)- oder (S)- α -Hydroxycarbobsäuren

⑥1 Zusatz zu Patent Nr.

⑥7 Umwandlung aus GM

⑥2 Ausscheidung aus:

②2 ②1 Angemeldet am:

③3 ③2 ③1 Unionspriorität:

④2 Beginn der Patentdauer:

Längste mögliche Dauer:

④5 Ausgegeben am:

⑦2 Erfinder:

⑥0 Abhängigkeit:

⑤6 Entgegenhaltungen, die für die Beurteilung der Patentierbarkeit in Betracht gezogen wurden:

Verfahren zur Herstellung von optisch und chemisch hochreinen (R)- oder (S)- α -Hydroxycarbonsäuren

Optisch aktive α -Hydroxycarbonsäuren finden beispielsweise als Zusatzstoffe zu Futtermitteln oder zur Gewinnung pharmazeutischer Wirkstoffe, Vitamine und Flüssigkristalle Verwendung.

Diese optisch aktiven α -Hydroxycarbonsäuren lassen sich weiters beispielsweise nach Effenberger et al., Angew. Chem. 95 (1983) Nr.1, Seite 50, vorteilhaft in anderweitig nur sehr schwer herzustellende N-substituierte optisch aktiven α -Aminosäuren überführen.

Chirale α -Hydroxycarbonsäuren sind heutzutage chemisch, fermentativ oder enzymatisch zugänglich. Die säurekatalysierte Hydrolyse von Cyanhydrinen stellt dabei eine wichtige Herstellungsvariante dar. So können beispielsweise racemische Cyanhydrine unter Zusatz geeigneter Mikroorganismen zu den gewünschten chiralen α -Hydroxycarbonsäuren hydrolysiert werden. Es ist auch bekannt, beispielsweise aus Angew. Chem. 1994, 106, Seite 1615f., dass optisch aktive Cyanhydrine, die beispielsweise leicht mittels enzymkatalysierter Synthese erhältlich sind, ohne Racemisierung zu den korrespondierenden chiralen α -Hydroxycarbonsäuren hydrolysiert werden können. Die optische Reinheit der so hergestellten chiralen α -Hydroxycarbonsäure entspricht dabei der optischen Reinheit des eingesetzten chiralen Cyanhydrins, auch wenn dieses in situ durch enzymkatalysierte Addition von einem Cyanidgruppendonator an einen entsprechenden Aldehyd oder ein Keton erhalten und ohne Isolierung bzw. Aufreinigung weiterverarbeitet wird. Die Aufarbeitung derart hergestellter α -Hydroxycarbonsäuren erfolgte bisher mittels Extraktion. Diese optische Reinheit kann jedoch für gewisse Anwendungsbereiche der α -Hydroxycarbonsäuren, beispielsweise bei Anwendung im Pharmabereich, zu gering sein, sodass die Notwendigkeit bestand bzw. es Aufgabe der Erfindung war, eine Möglichkeit zu finden, gleichzeitig die chemische und die optische Reinheit der α -

Hydroxycarbonsäuren auf einfachem Weg, ohne großen Ausbeuteverlust, zu steigern.

Unerwarteterweise konnte diese Aufgabe durch einen Kristallisationsschritt in einem aromatischen Kohlenwasserstoff gelöst werden.

Gegenstand der Erfindung ist demnach ein Verfahren zur Herstellung von chemisch und optisch hochreinen (R)- und (S)- α -Hydroxycarbonsäuren, das dadurch gekennzeichnet ist, dass verunreinigte (R)- und (S)- α -Hydroxycarbonsäuren, hergestellt durch saure Hydrolyse der durch enzymkatalysierten Addition eines Cyanidgruppen- donors an die entsprechenden Aldehyde oder Ketone erhaltenen (R)- und (S)-Cyanhydrinen, in einem aromatischen Kohlenwasserstoff, gegebenenfalls in Anwesenheit eines Cosolvens, umkristallisiert werden und chemisch und optisch hochreine (R)- und (S)- α -Hydroxycarbonsäuren mit einer optischen Reinheit von über 98%ee erhalten werden.

Bei dem erfindungsgemäßen Verfahren werden verunreinigte (R)- und (S)- α -Hydroxycarbonsäuren in hochreine (R)- und (S)- α -Hydroxycarbonsäuren mit einer optischen Reinheit von über 98%ee überführt.

Als Ausgangsverbindungen dienen (R)- und (S)- α -Hydroxycarbonsäuren, die durch saure Hydrolyse der korrespondierenden (R)- und (S)-Cyanhydrine erhalten werden, die wiederum durch enzymatische Addition eines Cyanidgruppen- donors an die entsprechenden Aldehyde oder Ketone hergestellt werden.

Die enzymatische Addition eines Cyanidgruppen- donors an die entsprechenden Aldehyde oder Ketone kann dabei analog dem Stand der Technik, beispielsweise analog EP 0 951 561, EP 0 927 766, EP 0 632 130, EP 0547 655, EP 0 326 063 u.s.w., erfolgen.

Als Ausgangsverbindungen eignen sich die im Stand der Technik zitierten Aldehyde und Ketone.

Beispiele für geeignete Aldehyde sind dabei aliphatische, aromatische oder heteroaromatische Aldehyde. Unter aliphatischen Aldehyden sind dabei gesättigte oder ungesättigte aliphatische, geradkettige, verzweigte oder cyclische Aldehyde zu verstehen. Bevorzugte aliphatische Aldehyde sind geradkettige Aldehyde mit insbesondere 2 bis 18 C-Atomen, bevorzugt von 2 bis 12, die gesättigt oder ein- oder mehrfach ungesättigt sind. Der Aldehyd kann dabei sowohl C-C-Doppelbindungen als auch C-C-Dreifachbindungen aufweisen. Der Aldehyd kann unsubstituiert oder ein- oder mehrfach durch unter den Reaktionsbedingungen inerte Gruppen, beispielsweise durch gegebenenfalls substituierte Aryl- oder Heteroarylgruppen, wie Phenyl- oder Indolylgruppen, durch C₁-C₆-Alkyl, gegebenenfalls substituierte Cycloalkylgruppen, die ein oder mehrere Heteroatome aus der Gruppe O, S, P, oder N aufweisen können, Halogen-, Ether-, Alkohol-, Acyl-, Carbonsäure-, Carbonsäureester-, Nitro- oder Azidogruppen substituiert sein.

Beispiele für aromatische oder heteroaromatische Aldehyde sind Benzaldehyd bzw. verschieden substituierte Benzaldehyde wie etwa 2-Chlorbenzaldehyd, 3,4-Difluorbenzaldehyd, 3-Phenoxybenzaldehyd, 4-Fluor-3-phenoxybenzaldehyd, weiters Furfural, Anthracen-9-carbaldehyd, Furan-3-carbaldehyd, Indol-3-carbaldehyd, Naphthalin-1-carbaldehyd, Phthaldialdehyd, Pyrazol-3-carbaldehyd, Pyrrol-2-carbaldehyd, Thiophen-2-carbaldehyd, Isophthalaldehyd oder Pyridinaldehyd u.s.w..

Beispiele für Ketone sind aliphatische, aromatische oder heteroaromatische Ketone, bei denen das Carbonylkohlenstoffatom ungleich substituiert ist. Unter aliphatischen Ketonen sind gesättigte oder ungesättigte, geradkettige, verzweigte oder cyclische Ketone zu verstehen. Die Ketone können gesättigt oder ein- oder mehrfach ungesättigt sein. Sie können unsubstituiert, oder ein- oder mehrfach durch unter Reaktionsbedingungen inerte Gruppen, beispielsweise durch gegebenenfalls substituierte Aryl- oder Heteroarylgruppen wie Phenyl- oder Indolylgruppen, durch Halogen-, Ether-,

Alkohol-, Acyl-, Carbonsäure-, Carbonsäureester-, Nitro- oder Azidogruppen substituiert sein.

Beispiele für aromatische oder heteroaromatische Ketone sind Acetophenon, Indolylaceton u.s.w..

Das entsprechende (R)- und (S)- Cyanhydrin wird sodann, beispielsweise nach Extraktion oder nach Abfiltrieren des Enzyms und Abdestillieren des Lösungsmittels, ohne weitere Reinigung analog dem Stand der Technik, beispielsweise wie in Angew. Chem. 1994, 106, S 1615 oder in Tetrahedron Letters, Vol. 31, No. 9, pp1249-1252, 1990 beschrieben, mit konzentrierter Salzsäure hydrolysiert.

Die so erhaltenen rohen (R)- und (S)- α -Hydroxycarbonsäuren, die in etwa die gleiche optische Reinheit wie die korrespondierenden (R)- und (S)- Cyanhydrine aufweisen, werden sodann durch Extraktion aus dem Reaktionsgemisch isoliert und erfindungsgemäß in einem aromatischen Kohlenwasserstoff, gegebenenfalls in Anwesenheit eines Cosolvens, umkristallisiert.

Geeignete aromatische Kohlenwasserstoffe sind dabei Toluol, Xylole, Benzol, oder substituierte Benzole, wie etwa Ethylbenzol, Isopropylbenzol oder Chlorbenzole. Bevorzugt werden Toluol und Xylole eingesetzt.

Als Cosolvens eignen sich solche Lösungsmittel, die die Löslichkeit der Hydroxycarbonsäure in der organischen Phase erhöhen und die destillativ leicht abtrennbar sind. Beispiele dafür sind gegebenenfalls cyclische Ether, wie etwa Tetrahydrofuran, Methyl-tert.Butylether, Dimethoxyethan u.s.w. oder Ketone, wie etwa Methyl-isobutylketon u.s.w.

Die Menge an Cosolvens beträgt dabei etwa 5 bis 50 Vol%, bevorzugt 10 bis 30 Vol%, bezogen auf die Gesamtmenge an Lösungsmittel.

Die zu reinigende α -Hydroxycarbonsäure wird in dem entsprechenden Lösungsmittel bzw. Lösungsmittelgemisch unter Erwärmen gelöst, worauf nach Trennung der Phasen, von der organischen Phase zur Entfernung des Wassers bevorzugt ein Teil des

Lösungsmittels bzw. des Lösungsmittelgemisches abdestilliert wird und anschließend langsam auf Raumtemperatur abgekühlt wird. Nach einer Stehzeit von wenigen Minuten bis zu mehreren Stunden (5 Minuten bis 20 Stunden, längere Stehzeiten sind nötigenfalls auch möglich) wird das auskristallisierte Produkt abfiltriert, das Kristallisat mit dem gleichen Lösungsmittel bevorzugt 1 bis 5 mal nachgewaschen und getrocknet.

Dabei werden hochreine (R)- und (S)- α -Hydroxycarbonsäuren mit einer optischen Reinheit von über 98%ee erhalten. Das erfindungsgemäße Verfahren ermöglicht es dabei, über 90% der Verunreinigungen in einem Arbeitsschritt abzutrennen.

Bevorzugt wird das erfindungsgemäße Verfahren für aromatische (R)- und (S)- α -Hydroxycarbonsäuren der Formel Ar-(CH₂)_nCH(OH)CO₂H eingesetzt. In der Formel Ar-(CH₂)_nCH-R-CO₂H bedeuten n 0, oder eine ganze Zahl von 1 bis 5 und Ar einen unsubstituierten oder ein oder mehrfach substituierten Aryl- oder Heteroarylrest, wie etwa Phenyl, Benzyl, Naphthyl, Pyridyl, Furyl u.s.w., wobei als Substituenten beispielsweise OH, C₁-C₄-Alkyl oder -Alkoxy, Thioalkyl, Halogen, gegebenenfalls substituiertes Phenyl oder Phenoxy, Amino oder Nitro in Frage kommen.

Besonders bevorzugt ist n = 0, 1 oder 2 und Ar ein Arylrest, insbesondere Phenyl, der unsubstituiert oder bevorzugt durch C₁-C₄-Alkyl oder -Alkoxy, OH, Cl, Br, Phenyl, Phenoxy, Fluorphenoxy substituiert sein kann.

In einer ganz bevorzugten Ausführungsform wird das erfindungsgemäße Verfahren zur Reinigung von (R)-2-Chlormandelsäure angewandt.

Dabei wird zuerst optisch aktives (R)-2-Chlormandelonitril durch enzymkatalysierte Anlagerung von Blausäure an 2-Chlorbenzaldehyd mittels R-Oxynitrilase hergestellt, das Cyanhydrin durch Extraktion aus dem Reaktionsgemisch isoliert und Lösungsmittel abdestilliert. Das Cyanhydrin weist dabei einen Enantiomerenüberschuss von etwa 89-92%ee (ca. 95% R und ca. 5% S) auf.

Ohne weitere Aufreinigung wird das Cyanhydrin in konzentrierter Salzsäure bei üblichen Bedingungen, wie etwa 60°C und einer Dauer von 24 Stunden, hydrolysiert und

anschließend die entsprechende Hydroxycarbonsäure extrahiert. Bei der Hydrolyse kommt es, wie aus dem Stand der Technik bekannt, zu keiner Racemisierung, so dass das Rohprodukt ebenfalls eine optische Reinheit von etwa 89-92%ee (ca. 95% R und ca. 5% S) aufweist. Durch das erfindungsgemäße Kristallisieren in einem aromatischen Kohlenwasserstoff, gegebenenfalls in Anwesenheit eines Cosolvens, wird neben der chemischen Reinheit auch die optische Reinheit in äußerst einfacher und wirtschaftlicher Weise verbessert und es wird optisch hochreine (*R*)-2-Chlormandelsäure mit einer optischen Reinheit von über 98% ee mit über 99% R-Form und weniger als 1% S-Form erhalten.

Weiters ist es möglich den erfindungsgemäßen Kristallisationsschritt direkt an den Hydrolyseschritt zu koppeln, sodass das bisher übliche Extrahieren mit im Stand der Technik als Extraktionsmitteln verwendeten Ethern, wie Methyl-tert.Butylether oder Diethylether, der α -Hydroxycarbonsäuren aus dem Reaktionsgemisch entfällt. Erfindungsgemäß wird dabei der nach der gemäß dem Stand der Technik durchgeführten Hydrolyse des entsprechenden Cyanhydrins in wässrig saurer Lösung erhaltenen Hydrolyselösung bei Hydrolysetemperatur (30 bis 110°C) ein aromatischer Kohlenwasserstoff, gegebenenfalls in Kombination mit einem Cosolvens, zugesetzt. Geeignete aromatische Kohlenwasserstoffe sind dabei wiederum Toluol, Xylole, Benzol, oder substituierte Benzole, wie etwa Ethylbenzol, Isopropylbenzol oder Chlorbenzole. Bevorzugt werden Toluol und Xylol eingesetzt. Als Cosolvens eignen sich wiederum die bereits angeführten Lösungsmittel.

Nach 1 bis 5maligen, bevorzugt 1 bis 3maligen Extrahieren mit dem entsprechenden aromatischen Kohlenwasserstoff bzw. Lösungsmittelgemisch werden die wässrigen Phasen verworfen, worauf von den vereinigten organischen Phasen zur Entfernung des Wassers bevorzugt ein Teil des Lösungsmittels bzw. des Lösungsmittelgemisches abdestilliert und anschließend die verbleibende organische Phase abgekühlt wird, wodurch eine chemisch und optisch hochreine α -Hydroxycarbonsäure auskristallisiert, die eine optische Reinheit von über 98%ee aufweist. Das Kristallisat wird

sodann abfiltriert, gegebenenfalls nachgewaschen und von Resten an Lösungsmittel befreit, sowie getrocknet.

Die erfindungsgemäße direkt an den Hydrolyseschritt angekoppelte Kristallisation, durch die ein zusätzlicher Isolierungsschritt entfällt, eignet sich ebenfalls für alle (R)- und (S)- Cyanhydrine, die durch enzymatische Addition eines Cyanidgruppendonors an die entsprechenden Aldehyde oder Ketone hergestellt werden.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist demnach ein Verfahren zur Herstellung von chemisch und optisch hochreinen (R)- und (S)- α -Hydroxycarbonsäuren, das dadurch gekennzeichnet ist, dass die durch saure Hydrolyse der durch enzymkatalysierte Addition eines Cyanidgruppendonors an die entsprechenden Aldehyde oder Ketone hergestellten (R)- und (S) – Cyanhydrine erhaltenen Hydrolyselösung direkt mit einem aromatischen Kohlenwasserstoff, gegebenenfalls in Kombination mit einem Cosolvens, versetzt wird, anschließend bei Hydrolysetemperatur extrahiert wird, worauf nach Abkühlen der organischen Phase die entsprechenden chemisch und optisch hochreinen (R)- und (S)- α -Hydroxycarbonsäuren mit einer optischen Reinheit von über 98%ee auskristallisieren.

Bevorzugt wird das erfindungsgemäße Verfahren wiederum für aromatische (R)- und (S)- α -Hydroxycarbonsäuren der Formel Ar-(CH₂)_nCH(OH)CO₂H eingesetzt. In der Formel Ar-(CH₂)_nCH-R-CO₂H bedeuten n 0, oder eine ganze Zahl von 1 bis 5 und Ar einen unsubstituierten oder ein oder mehrfach substituierten Aryl- oder Heteroarylrest, wie etwa Phenyl, Benzyl, Naphthyl, Pyridyl, Furyl u.s.w., wobei als Substituenten beispielsweise OH, C₁-C₄-Alkyl oder -Alkoxy, Thioalkyl, Halogen, gegebenenfalls substituiertes Phenyl oder Phenoxy, Amino oder Nitro in Frage kommen.

Besonders bevorzugt ist $n = 0, 1$ oder 2 und Ar ein Arylrest, insbesondere Phenyl, der unsubstituiert oder bevorzugt durch C₁-C₄-Alkyl oder -Alkoxy, OH, Cl, Br, Phenyl, Phenoxy, Fluorphenoxy substituiert sein kann.

In einer ganz bevorzugten Ausführungsform wird das erfindungsgemäße Verfahren zur Herstellung von chemisch und optisch hochreinen (R)-2-Chlormandelsäure angewandt.

Dabei wird zuerst optisch aktives (R)-2-Chlormandelonitril durch enzymkatalysierte Anlagerung von Blausäure an 2-Chlorbenzaldehyd mittels R-Oxynitrilase hergestellt, das Cyanhydrin durch Extraktion aus dem Reaktionsgemisch isoliert und Lösungsmittel abdestilliert. Das Cyanhydrin weist dabei einen Enantiomerenüberschuss von etwa 89-92%ee (ca. 95% R und ca. 5% S) auf.

Ohne weitere Aufreinigung wird das Cyanhydrin in konzentrierter Salzsäure bei üblichen Bedingungen, wie etwa 60°C und einer Dauer von 24 Stunden, hydrolysiert und anschließend die so erhaltene Hydrolyselösung direkt mit einem aromatischen Kohlenwasserstoff, anstelle der bisher üblichen Ether, gegebenenfalls in Kombination mit einem Cosolvens, versetzt und 1 bis 5 Mal extrahiert. Die wässrigen Phasen werden verworfen; aus den vereinigten organischen Phasen kristallisiert durch Abkühlen derselben die chemisch und optisch hochreine (R)-2-Chlormandelsäure aus. Durch die erfindungsgemäße Koppelung der Kristallisation an die Hydrolyse wird neben der chemischen Reinheit auch die optische Reinheit in äußerst einfacher und wirtschaftlicher Weise verbessert und es wird chemisch und optisch hochreine (R)-2-Chlormandelsäure mit einer optischen Reinheit von über 98% ee mit über 99% R-Form und weniger als 1% S-Form erhalten.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind demnach optisch und chemisch hochreine (R)- und (S)- α -Hydroxycarbonsäuren mit einer optischen Reinheit von über 98%ee, die durch eines der erfindungsgemäßen Verfahren hergestellt werden.

Beispiel 1:

453,5 g R-2-Chlormandelonitril wurden in 925 ml Salzsäure konz. 24 Stunden lang bei 63 °C gerührt. Nach dem Abkühlen wurde mit 812 ml Wasser und 1255 ml tert.-Butylmethylether versetzt und heftig gerührt. Die Phasen wurden getrennt und die wäßrige Phase anschließend nochmals mit 1255 ml tert.-Butylmethylether extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden danach mit 185 ml Wasser extrahiert. Von der dunkelbraunen organischen Phase wurde das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert.

Die Auswaage betrug 497,3 g und die Enantiomerenreinheit des braunen Rohproduktes wurde mittels GC Analyse bestimmt (91,5 % ee = 95,7 % R und 4,3 % S).

Das Rohprodukt wurde durch Erwärmen auf 100 °C in 2780 ml Xylol gelöst. Anschließend wurde langsam auf 21 °C abgekühlt, wobei die Kristallisation bei 88 °C einsetzte. Nach einer Stehzeit von 16 Stunden wurde abfiltriert und das Kristallisat am Filter mit 200 ml Xylol gewaschen.

Anschließend wurde das Produkt noch einmal mit 880 ml und zweimal mit 550 ml Xylol gewaschen. Nach dem Trockensaugen wurden die Reste an Lösungsmittel bei 60 °C und 10 mbar entfernt.

Es wurden 405,9 g weiße, kristalline R-2-Chlormandelsäure mit 98,1 % ee (99,05 % R und 0,95 % S-Enantiomer) gewonnen.

Die Mutterlauge wurde einrotiert, wobei eine dunkelbraune zähe Masse als Rückstand verblieb. Die darin enthaltene 2-Chlormandelsäure hatte ein Enantiomerenverhältnis von 51,9 % R zu 48,1 % S.

Beispiel 2:

16,2 g R-2-Chlormandelonitril wurden in 32 ml Salzsäure konz. 24 Stunden lang bei 63 °C gerührt. Es wurde auf 76°C erwärmt und mit 100 ml Xylol versetzt und heftig gerührt. Die Phasen wurden getrennt und die wäßrige Phase anschließend nochmals mit 50 ml Xylol extrahiert.

Von der dunkelbraunen organischen Phase, welche R-2-Chlormandelsäure mit 91,4 % ee enthielt, wurde ein Teil des Lösungsmittels zur Entfernung von Wasser im Vakuum abdestilliert. Anschließend wurde langsam auf 21 °C abgekühlt, wobei die Kristallisation einsetzte. Nach einer Stehzeit von 16 Stunden wurde abfiltriert und das Kristallisat am Filter mit 8 ml Xylol gewaschen.

Anschließend wurde das Produkt noch einmal mit 31 ml und zweimal mit 20 ml Xylol gewaschen. Nach dem Trockensaugen wurden die Reste an Lösungsmittel bei 60 °C und 10 mbar entfernt.

Es wurde hochreine R-2-Chlormandelsäure mit 99,2 % ee erhalten.

Beispiel 3:

42,3 ml einer durch Hydrolyse erhaltenen Lösung von 16,2 g R-2-Chlormandelonitril in 32 ml Salzsäure konz. wurden auf 5 ml Portionen aufgeteilt, bei 80 °C mit 15 ml an in der Tabelle angegebenen Lösungsmitteln bzw. Lösungsmittelgemischen extrahiert und die angegebenen Gehalte an R-2-Chlormandelsäure, mit einer Enantiomerenreinheit von 91,4 % ee, in der org. Phase erhalten.

Extraktionsmittel	Mischungsverhältnis	Gehalt an Produkt in der organischen Phase
Xylol / Tetrahydrofuran	80/20	1,79 g
Xylol / Methylisobutylketon	80/20	1,60 g
Xylol / Dimethoxyethan	80/20	1,42 g
Xylol	-	0,63 g
Total	-	0,79 g

Anschließend wurde Wasser mit einem Teil der organischen Phase abdestilliert und durch Abkühlen der organischen Phase hochreine R-2-Chlormandelsäure mit einer Enantiomerenreinheit von über 98 % ee erhalten. Zum Teil wurden Enantiomerenreinheiten von über 99% ee erhalten; so ergab die Verwendung von Xylol eine Enantiomerenreinheit von 99,2% ee und die Verwendung von Xylol/Tetrahydrofuran eine Enantiomerenreinheit von 99,9% ee.

Beispiel 4:

13,1 g R-2-Chlormandelonitril (Enantiomerenreinheit: 91,2 % ee) wurden in 30 ml Salzsäure konz. 24 Stunden lang bei 63 °C gerührt. Es wurde auf 80°C erwärmt und mit 100 ml einer Mischung von Xylol und Tetrahydrofuran 80 : 20 heftig gerührt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase anschließend nochmals mit 50 ml Lösungsmittelgemisch extrahiert. Von der dunkelbraunen organischen Phase wurde ein Teil des Lösungsmittelgemisches zur Entfernung von Wasser im Vakuum abdestilliert. Im Destillationssumpf verblieben ca. 80 ml Xylol. Der Destillationssumpf wurde heiß filtriert und anschließend langsam auf Raumtemperatur abgekühlt, wobei die Hydroxycarbonsäure kristallisierte. Nach einer Stehzeit von 16 Stunden wurde abfiltriert und das Kristallisat einmal mit 25 ml Xylol und zweimal mit 16 ml Xylol gewaschen. Nach dem Trockensaugen wurden die Reste an Lösungsmittel bei 60 °C und 10 mbar entfernt.

Es wurden 8,4 g hochreine R-2-Chlormandelsäure mit 99,9 % ee erhalten.

Patentansprüche:

1. Verfahren zur Herstellung von optisch hochreinen (R)- und (S)- α -Hydroxycarbonsäuren, dadurch gekennzeichnet, dass verunreinigte (R)- und (S)- α -Hydroxycarbonsäuren, hergestellt durch saure Hydrolyse der durch enzymkatalysierten Addition eines Cyanidgruppendonors an die entsprechenden Aldehyde oder Ketone erhaltenen (R)- und (S) - Cyanhydrinen, in einem aromatischen Kohlenwasserstoff, gegebenenfalls in Anwesenheit eines Cosolvens, umkristallisiert werden und optisch hochreine (R)- und (S)- α -Hydroxycarbonsäuren mit einer optischen Reinheit von über 98%ee erhalten werden.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die verunreinigten (R)- und (S)- α -Hydroxycarbonsäuren durch saure Hydrolyse der durch enzymkatalysierte Addition eines Cyanidgruppendonors an die entsprechenden gegebenenfalls substituierten aliphatischen, aromatischen oder heteroaromatischen Aldehyde oder Ketone erhaltenen (R)- und (S) – Cyanhydrinen hergestellt werden.
3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass verunreinigte, aromatische (R)- und (S)- α -Hydroxycarbonsäuren der Formel Ar- $(CH_2)_nCH(OH)CO_2H$, in der n 0 oder eine ganze Zahl von 1 bis 5 bedeutet und Ar ein unsubstituierter oder durch OH, C₁-C₄-Alkyl oder -Alkoxy, Thioalkyl, Halogen, gegebenenfalls substituiertes Phenyl oder Phenoxy, Amino oder Nitro ein oder mehrfach substituierter Aryl- oder Heteroarylrest sein kann, eingesetzt werden.
4. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass (R)-2-Chlormandelsäure eingesetzt wird.

5. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die zu reinigende α -Hydroxycarbonsäure in dem entsprechenden Lösungsmittel unter Erwärmen gelöst wird, anschließend langsam auf Raumtemperatur abgekühlt wird und nach einer Stehzeit von wenigen Minuten bis zu mehreren Stunden das auskristallisierte Produkt abfiltriert, das Kristallisat mit dem gleichen Lösungsmittel nachgewaschen und getrocknet wird.
6. Verfahren zur Herstellung von chemisch und optisch hochreinen (R)- und (S)- α -Hydroxycarbonsäuren, dadurch gekennzeichnet, dass die durch saure Hydrolyse der durch enzymkatalysierte Addition eines Cyanidgruppendonors an die entsprechenden Aldehyde oder Ketone hergestellten (R)- und (S) – Cyanhydrine erhaltene Hydrolyselösung direkt mit einem aromatischen Kohlenwasserstoff, gegebenenfalls in Kombination mit einem Cosolvens, versetzt wird, anschließend bei Hydrolysetemperatur extrahiert wird, worauf nach Abkühlen der organischen Phase die entsprechenden chemisch und optisch hochreinen (R)- und (S)- α -Hydroxycarbonsäuren mit einer optischen Reinheit von über 98%ee auskristallisieren.
7. Verfahren nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass chemisch und optisch hochreine aromatische (R)- und (S)- α -Hydroxycarbonsäuren der Formel Ar-(CH₂)_nCH(OH)CO₂H, in der n 0 oder eine ganze Zahl von 1 bis 5 bedeutet und Ar ein unsubstituierter oder durch OH, C₁-C₄-Alkyl oder -Alkoxy, Thioalkyl, Halogen, gegebenenfalls substituiertes Phenyl oder Phenoxy, Amino oder Nitro ein oder mehrfach substituierter Aryl- oder Heteroarylrest sein kann, hergestellt werden.

8. Verfahren nach Anspruch 1 oder 6, dadurch gekennzeichnet, dass Toluol, Xylole, Benzol, Ethylbenzol, Isopropylbenzol oder Chlorbenzole als aromatische Kohlenwasserstoffe eingesetzt werden.
9. Verfahren nach Anspruch 1 oder 6, dadurch gekennzeichnet, dass als Cosolvens ein Lösungsmittel, das die Löslichkeit der Hydroxycarbonsäure in der organischen Phase erhöht und das destillativ leicht abtrennbar ist, in einer Menge von 5 bis 50 Vol% eingesetzt wird.
10. Optisch und chemisch hochreine (R)- und (S)- α -Hydroxycarbonsäuren mit einer optischen Reinheit von über 98%ee, hergestellt durch ein Verfahren gemäß Anspruch 1 oder 6.

14.04.00

O.Z.1211



DSM Fine Chemicals Austria GmbH

Zusammenfassung

Verfahren zur Herstellung von optisch hochreinen (R)- und (S)- α -Hydroxycarbonsäuren, bei welchem entweder durch saure Hydrolyse der durch enzymkatalysierten Addition eines Cyanidgruppendonors an die entsprechenden Aldehyde oder Ketone erhaltenen (R)- und (S) - Cyanhydrinen hergestellte, isolierte, verunreinigte (R)- und (S)- α -Hydroxycarbonsäuren in einem aromatischen Kohlenwasserstoff, gegebenenfalls in Anwesenheit eines Cosolvens, umkristallisiert werden und optisch hochreine (R)- und (S)- α -Hydroxycarbonsäuren mit einer optischen Reinheit von über 98%ee erhalten werden oder die durch saure Hydrolyse der (R)- und (S) - Cyanhydrine erhaltene Hydrolyselösung direkt mit einem aromatischen Kohlenwasserstoff, gegebenenfalls in Kombination mit einem Cosolvens, versetzt wird, anschließend bei Hydrolysetemperatur extrahiert wird, worauf nach Abkühlen der organischen Phase die entsprechenden chemisch und optisch hochreinen (R)- und (S)- α -Hydroxycarbonsäuren mit einer optischen Reinheit von über 98%ee auskristallisieren.